Machine Translated by Google

Personer, der bruger hjælpemidler, kan muligvis ikke fuldt ud få adgang til oplysningerne i denne fil. For at få hjælp, ring venligst til 800-835-4709 eller 240-402-8010, lokalnummer 1. CBER Consumer Affairs Branch eller send en e-mail til: ocod@fda.hhs.gov og skriv 508 Accommodation og dokumentets titel i emnelinjen i din e-mail.

Machine Translated by Google

HOVEDPUNKTER I ORDINERINGSOPLYSNINGERNE Disse hovedpunkter indeholder ikke alle de oplysninger, der er nødvendige for at bruge MENVEO sikkert og effektivt. Se den fulde produktinformation for MENVEO.

MENVEO [Meningokok (Gruppe A, C, Y og W-135) Oligosaccharid Difteri CRM197 Konjugatvaccine] injektionsvæske, opløsning, til intramuskulær brug. Første godkendelse i USA: 2010

--------------------------------SENESTE STORE ÆNDRINGER ----------------------------

Dosering og administration, forberedelse (2.2) xx/xxxx

--------------------------- INDIKATIONER OG BRUG----------------------------

MENVEO er en vaccine indiceret til aktiv immunisering for at forebygge invasiv meningokoksygdom forårsaget af *Neisseria meningitidis* serogrupperne A, C, Y og W-135 hos personer i alderen 2 måneder til 55 år.

MENVEO forebygger ikke *N. meningitidis* serogruppe B-infektioner. (1)

-----------------------DOSERING OG ADMINISTRATION ----- ...

• Kun til intramuskulær injektion (0,5 ml). (2)

MENVEO leveres som enten: • To hætteglas: Et hætteglas indeholdende MenCYW-135 flydende konjugatkomponent (grå hætte) og et hætteglas indeholdende MenA frysetørret konjugatkomponent (orange hætte). Indholdet af hætteglassene skal kombineres for at danne MENVEO før administration. Denne præsentation er til brug for personer i alderen 2 måneder til 55 år. (2.1, 2.2), ELLER • Et hætteglas indeholdende MENVEO (lyserød hætte). Denne

præsentation kræver ikke rekonstituering før brug. Denne præsentation er til brug for personer i alderen 10 til 55 år. (2.1, 2.2)

Primærvaccination

• Til børn, der starter vaccination i 2-månedersalderen, administreres som en serie med 4 doser i alderen 2, 4, 6 og 12 måneder. (2.4) • Til børn, der starter vaccination i alderen 7 måneder til og med 23 måneder, administreres som en serie med 2 doser, hvor den anden dosis administreres i løbet af deres andet leveår og mindst 3 måneder efter den første dosis. (2.4) • Til personer i alderen 2 til og med 55 år administreres som en enkelt dosis. (2.4)

Boostervaccination

• En enkelt boosterdosis MENVEO kan gives til personer i alderen 15 til 55 år, som har fortsat risiko for meningokoksygdom, hvis der er gået mindst 4 år siden en tidligere dosis af en meningokokvaccine (serogruppe A, C, Y, W-135). (2.4)

--------------------- DOSERINGSFORMER OG STYRKER----------------------- Injektionsvæske, opløsning. En enkelt dosis er 0,5 ml. (3)

------------------------------ KONTRAINDIKATIONER ------------------------------ Alvorlig allergisk reaktion (f.eks. anafylaksi) på en tidligere dosis MENVEO, på nogen af komponenterne i denne vaccine eller på nogen anden vaccine, der indeholder difteritoksoid. (4)

----------------------- ADVARSLER OG FORHOLDSREGLER -----------------------

• Synkope (besvimelse) er forekommet i forbindelse med administration af MENVEO. Der bør være procedurer på plads for at undgå skader forårsaget af besvimelse. (5.2)
• Apnø efter intramuskulær vaccination er observeret hos nogle spædbørn født for tidligt. En beslutning om, hvornår MENVEO skal administreres til et spædbarn født for tidligt, bør baseres på en overvejelse af det enkelte spædbarns medicinske status og de potentielle fordele og mulige risici ved vaccination. (5.5)

------------------------------ BIVIRKNINGER ------------------------------

• Almindelige rapporterede bivirkninger (ÿ10%) blandt børn, der påbegyndte vaccination i 2-månedersalderen og modtog 4-dosisserien, var ømhed (24% til 41%) og erytem på injektionsstedet (11% til 15%), irritabilitet (42% til 57%), søvnighed (29% til 50%), vedvarende gråd (21% til 41%), ændringer i spisevaner (17% til 23%), opkastning (5% til 11%) og diarré (8% til 16%). (6.1)

• Almindelige bivirkninger (ÿ10%) blandt børn, der påbegyndte vaccination i alderen 7 måneder til 23 måneder, og som modtog 2-dosisserien, var ømhed (10% til 16%) og erytem på injektionsstedet (12% til 15%), irritabilitet (27% til 40%), søvnighed (17% til 29%), vedvarende gråd (12 til 21%), ændringer i spisevaner (12% til 20%) og diarré (10% til 16%). (6.1)

• Almindelige bivirkninger (ÿ10%) blandt børn i alderen 2 år De patienter, der fik MENVEO i løbet af 10 år, oplevede smerter på injektionsstedet (31%), erytem (23%), irritabilitet (18%), induration (16%), søvnighed (14%), utilpashed (12%) og hovedpine (11%). (6,1%).
• Almindelige bivirkninger (ÿ10%) blandt unge og Voksne, der fik en enkelt dosis MENVEO, oplevede smerter på injektionsstedet (41%), hovedpine (30%), muskelsmerter (18%), utilpashed (16%) og kvalme (10%). Lignende forekomster af bivirkninger blev observeret efter en enkelt boosterdosis (6.1).

For at rapportere MISTÆNKEDE BIVIRKNINGER, kontakt GlaxoSmithKline på 1-888-825-5249 eller VAERS på 1-800-822-7967 eller www.vaers.hhs.gov.

Se 17 for INFORMATION OM PATIENTRÅDGIVNING.

Revideret: xx/202x

FULDSTÆNDIGE ORDINATIONSINFORMATIONER: INDHOLD*

1 INDIKATIONER OG BRUG
2 DOSERING OG ADMINISTRATION
2.1 MENVEO-præsentationer
2.2 Forberedelse
2.3 Administration
2.4 Doseringsplan
3 DOSERINGSFORMER OG STYRKER
4 KONTRAINDIKATIONER
5 ADVARSLER OG FORHOLDSREGLER
5.1 Håndtering af akutte allergiske reaktioner
5.2 Synkope
5.3 Ændret immunkompetence
5.4 Guillain-Barré syndrom
5.5 Apnø hos for tidligt fødte børn
6 BIVIRKNINGER
6.1 Erfaring med kliniske forsøg
6.2 Erfaring efter markedsføring
7 LÆGEMIDLERINTERAKTIONER
7.1 Samtidig administration med andre vacciner
7.2 Immunsuppressive behandlinger
8 BRUG I SPECIFIKKE POPULATIONER
8.1 Graviditet
8.2 Amning
8.4 Pædiatrisk brug
8.5 Geriatrisk brug
11 BESKRIVELSE
12 KLINISK FARMAKOLOGI
12.1 Virkningsmekanisme
13 IKKE-KLINISK TOKSIKOLOGI
13.1 Karcinogenese, mutagenese, nedsat fertilitet
14 KLINISKE STUDIER
14.1 Primære vaccinationsstudier
14.2 Boostervaccinationsstudie
14.3 Immunogenicitet af samtidigt administrerede vacciner
15 REFERENCER
16 LEVERING/OPBEVARING OG HÅNDTERING
16.1 MENVEO-præsentation med to hætteglas
16.2 MENVEO-præsentation med ét hætteglas
17 INFORMATION OM PATIENTRÅDGIVNING

*Afsnit eller underafsnit, der er udeladt fra den fulde produktinformation, er ikke opført.

Machine Translated by Google

FULDSTÆNDIGE ORDINATIONSINFORMATIONER

1 INDIKATIONER OG BRUG

MENVEO er en vaccine indiceret til aktiv immunisering for at forebygge invasiv meningokoksygdom forårsaget af *Neisseria meningitidis* serogrupperne A, C, Y og W-135 hos personer i alderen 2 måneder til 55 år.

MENVEO forebygger ikke *N. meningitidis* serogruppe B-infektioner.

2 DOSERING OG ADMINISTRATION

Kun til intramuskulær injektion.

2.1 MENVEO-præsentationer

MENVEO leveres i to pakninger, en pakning med to hætteglas og en pakning med et hætteglas.

Præsentation med to hætteglas

Pakningen med to hætteglas indeholder et hætteglas med en grå hætte, der indeholder den flydende MenCYW-135-konjugatkomponent, og et hætteglas med en orange hætte, der indeholder den frysetørrede MenA-konjugatkomponent. Indholdet af hætteglassene skal kombineres for at danne MENVEO før administration. Denne pakning er til brug for personer i alderen 2 måneder til 55 år.

Præsentation med ét hætteglas

Enhedspræparatet indeholder MENVEO i et enkelt hætteglas med en lyserød låg og kræver ikke rekonstituering før brug. Præparatet er beregnet til personer i alderen 10 til 55 år.

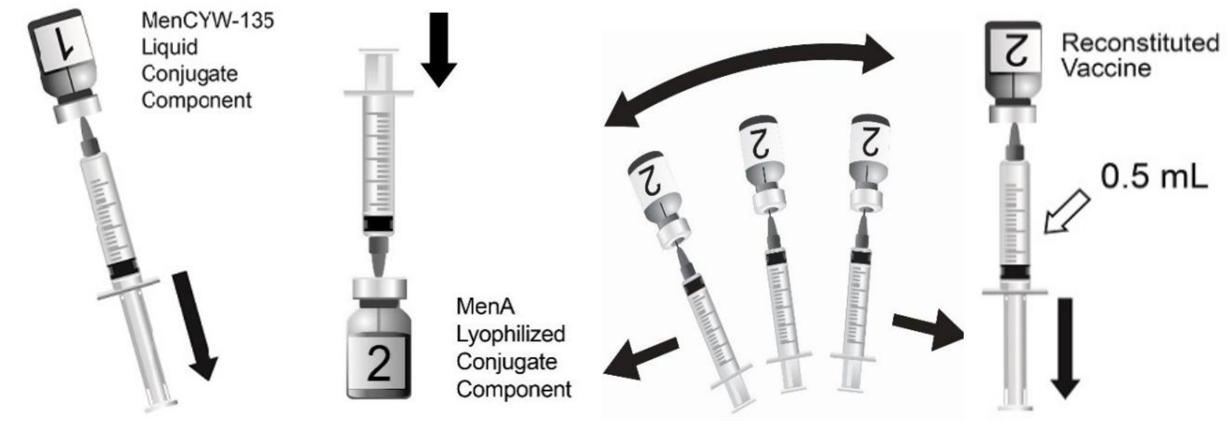
2.2 Forberedelse

Instruktioner til rekonstitution af MENVEO-præsentation med to hætteglas

Brug MenCYW-135 flydende konjugatkomponent (hætteglas 1, grå hætte) til at rekonstituere den frysetørrede MenA-konjugatkomponent (hætteglas 2, orange hætte) for at danne MENVEO. Vend hætteglas 2 på hovedet og ryst godt, indtil den frysetørrede konjugatkomponent er opløst. Efter rekonstituering trækkes 0,5 ml op fra hætteglasset, der indeholder den rekonstituerede vaccine. Se figur 1 til 4.

Administrer MENVEO umiddelbart efter rekonstitution.

Machine Translated by Google



Figur 1. Rengør begge hætteglaspropper. Brug en steril nål og en steril gradueret sprøjte til at trække hele indholdet af hætteglas 1, der indeholder MenCYW-135 flydende konjugatkomponent, ud, mens hætteglasset vippes let.

Figur 2. Overfør langsomt hele sprøjtens indhold til hætteglas 2, der indeholder den frysetørrede MenA- konjugatkomponent.

Figur 3. Vend hætteglasset på hovedet og ryst det godt, indtil den frysetørrede konjugatkomponent er fuldstændig opløst.

Figur 4. Efter rekonstituering trækkes 0,5 ml op fra hætteglasset, der indeholder den rekonstituerede vaccine.

Instruktioner til MENVEO-præsentation med ét hætteglas

MENVEO-præsentationen, der leveres i et enkelt hætteglas med en lyserød låg, skal IKKE rekonstitueres. Træk 0,5 ml op fra hætteglasset.

2.3 Administration

MENVEO er en klar, farveløs opløsning, fri for synlige fremmedpartikler. Parenterale lægemidler bør inspiceres visuelt for partikler og misfarvning før administration, når opløsning og beholder tillader det. Hvis nogen af disse tilstande foreligger, bør MENVEO ikke administreres.

Administrer en enkelt dosis på 0,5 ml ved intramuskulær injektion.

2.4 Doseringsplan

Doseringsplanen er som følger:

Machine Translated by Google

Primærvaccination

Tabel 1. Doseringsplan for MENVEO primærvaccination

MENVEO præsentation med to hætteglas	
Spædbørn i alderen 2 måneder	4-dosisserier i alderen 2, 4, 6 og 12 måneder
Børn i alderen 7 til 23 måneder	2-dosisserie med den anden dosis administreret i løbet af det andet leveår og mindst 3 måneder efter den første dosis
Børn i alderen 2 til 10 år	En enkelt dosis Til børn i alderen 2 til 5 år med fortsat høj risiko for meningokoksygdom kan en anden dosis administreres 2 måneder efter den første dosis.
Unge og voksne i alderen 11 år til og med 55 år	En enkelt dosis
MENVEO-præsentation med ét hætteglas	
Unge og voksne i alderen 10 år til og med 55 år	En enkelt dosis

Boostervaccination

Unge og voksne i alderen 15 til 55 år: En enkelt boosterdosis MENVEO, enten med to hætteglas eller med et hætteglas, kan administreres til personer, der har fortsat risiko for meningokoksygdom, hvis der er gået mindst 4 år siden en tidligere dosis af en meningokokvaccine (serogruppe A, C, Y, W-135) konjugatvaccine.

3 DOSERINGSFORMER OG STYRKER

MENVEO er en opløsning til intramuskulær injektion. En enkelt dosis er 0,5 ml.

4 KONTRAINDIKATIONER

MENVEO må ikke gives til personer med en alvorlig allergisk reaktion (f.eks. anafylaksi) på en tidligere dosis MENVEO, på nogen af komponenterne i denne vaccine eller på nogen anden vaccine indeholdende difteritoksoid. *[Se beskrivelse (11).]*

Machine Translated by Google

5 ADVARSLER OG FORHOLDSREGLER

5.1 Håndtering af akutte allergiske reaktioner

Der skal være passende medicinsk behandling tilgængelig, hvis der opstår en akut allergisk reaktion, herunder en anafylaktisk reaktion, efter administration af MENVEO.

5.2 Synkope

Der er forekommet synkope (besvimelse) i forbindelse med administration af MENVEO. Der bør være procedurer på plads for at undgå skader forårsaget af besvimelse.

5.3 Ændret immunkompetence

Reduceret immunrespons

Nogle personer med ændret immunkompetence, herunder nogle personer, der får immunsuppressiv behandling, kan have reduceret immunrespons på MENVEO.

Komplementmangel

Personer med visse komplementmangler og personer, der modtager behandling, der hæmmer terminal komplementaktivering (f.eks. eculizumab), har en øget risiko for invasiv sygdom forårsaget af *N. meningitidis,* herunder invasiv sygdom forårsaget af serogrupperne A, C, Y og W, selvom de udvikler antistoffer efter vaccination med MENVEO. *[Se Klinisk Farmakologi (12.1).]*

5.4 Guillain-Barré syndrom

Guillain-Barré syndrom (GBS) er blevet rapporteret i tidsmæssig sammenhæng efter administration af en anden amerikansk godkendt meningokok-quadrivalent polysaccharidkonjugatvaccine. Sundhedspersonalets beslutning om at administrere MENVEO til personer med en historie med GBS bør tage højde for de forventede fordele og potentielle risici.

5.5 Apnø hos for tidligt fødte børn

Apnø efter intramuskulær vaccination er blevet observeret hos nogle for tidligt fødte spædbørn. En beslutning om, hvornår MENVEO skal administreres til et for tidligt født spædbarn, bør baseres på en overvejelse af det enkelte spædbarns medicinske status og de potentielle fordele og risici ved vaccination.

6 BIVIRKNINGER

6.1 Erfaring med kliniske forsøg

Da kliniske forsøg udføres under vidt forskellige forhold, kan bivirkningsrater observeret i kliniske forsøg med en vaccine ikke direkte sammenlignes med rater i kliniske forsøg med en anden vaccine og afspejler muligvis ikke de rater, der observeres i praksis.

Machine Translated by Google

Samlet set fik 36.146 personer i alderen 2 måneder til 55 år i kliniske studier administreret mindst én dosis MENVEO leveret i to-hætteglas-pakningen, og 1.337 personer i alderen 10 til 44 år fik administreret én dosis MENVEO leveret i et-hætteglas-pakningen. Sikkerhedsdataene for to-hætteglas-pakningen er relevante for sikkerheden af et-hætteglas-pakningen, fordi hver pakning indeholder de samme meningokokkonjugerede oligosaccharider. *[Se beskrivelse (11).]*

Primære vaccinationsstudier

Børn i alderen 2 til 23 måneder: Sikkerheden af MENVEO hos spædbørn vaccineret i alderen 2, 4, 6 og 12 måneder blev evalueret i 3 randomiserede multicenter kliniske studier. (NCT00474526, NCT00806195, NCT01000311) udført i USA, Australien, Canada, Taiwan og flere lande i Latinamerika, hvor 8.735 spædbørn modtog mindst 1 dosis MENVEO og rutinemæssige spædbørnsvacciner (difteritoksoid; acellulær kighoste; tetanustoksoid [DTaP]; inaktiveret polio type 1, 2 og 3 [IPV]; hepatitis B; *Haemophilus influenzae* type b (Hib) antigener; pentavalent rotavirus; og 7-valent pneumokokkonjugat [PCV7]). Med dosis 4 af MENVEO modtog småbørn samtidig følgende vacciner: 7-valent pneumokokkonjugat; mæslinger, fåresyge, røde hunde og skoldkopper (MMRV); og inaktiveret hepatitis A. I alt 2.864 spædbørn i disse studier modtog kun de rutinemæssige spædbørns-/småbørnsvacciner. De spædbørn, der fik MENVEO, var kaukasiske (33%), latinamerikanere (44%), afroamerikanere (8%), asiater (8%) og andre racemæssige/etniske grupper (7%); 51% var drenge med en gennemsnitsalder på 65,1 dage (standardafvigelse [SD]: 7,5 dage) på tidspunktet for den første vaccination.

Sikkerhedsdata for administration af 2 doser MENVEO til børn i alderen 6 til 23 måneder er tilgængelige fra 3 randomiserede studier (NCT00474526, NCT00310856, NCT00626327) udført i USA, Latinamerika og Canada, hvoraf ét amerikansk studie specifikt omhandlede sikkerheden ved MENVEO administreret samtidig med MMRV-vaccine. De 1.985 ældre spædbørn og småbørn, der fik 2 doser MENVEO, var kaukasiske (49%), latinamerikanere (32%), afroamerikanere (11%) og andre racemæssige/etniske grupper (8%), 51% mænd, med en gennemsnitsalder på 10,1 måneder (SD: 2,0 måneder).

Børn i alderen 2 til 10 år: Sikkerheden af MENVEO hos børn i alderen 2 til 10 år blev evalueret i 4 kliniske forsøg (NCT00310817, NCT00262028, NCT00329849, NCT00616421) udført i Nordamerika (66%), Latinamerika (28%) og Europa (6%), hvor 3.181 forsøgspersoner modtog MENVEO, og 2.116 forsøgspersoner modtog sammenligningsvacciner (enten meningokok-polysaccharidvaccine, gruppe A, C, Y og W-135 kombineret - MENOMUNE, Sanofi Pasteur [n = 861] eller meningokok (gruppe A, C, Y og W-135)). Polysaccharid difteritoksoidkonjugatvaccine - MENACTRA, Sanofi Pasteur [n = 1.255]). De forsøgspersoner i alderen 2 til 10 år, der fik MENVEO, var kaukasiske (69 %), latinamerikanere (13 %), afroamerikanere (7 %) og andre racemæssige/etniske grupper (6 %), 51 % mænd, med en gennemsnitsalder på 5,2 år. Sikkerheden af en anden dosis MENVEO administreret 2 måneder efter en første dosis blev undersøgt hos 351 børn i alderen 2 til 5 år.

Machine Translated by Google

Unge og voksne: Sikkerheden af MENVEO hos personer i alderen 11 til 55 år blev evalueret i 5 randomiserede, kontrollerede kliniske forsøg (NCT01018732, NCT00329901, NCT00450437, NCT00474487, NCT00518180), hvor 6.185 deltagere fik MENVEO alene (5.286 deltagere), MENVEO samtidig med anden(e) vaccine(r) (899 deltagere) eller en amerikansk godkendt sammenligningsvaccine (1.966 deltagere). I de samtidige forsøg (NCT00329901, NCT00518180) blev MENVEO givet sammen med vacciner indeholdende: tetanustoxoid, difteritoksoid og kighoste (Tdap) eller Tdap med human papillomavirus (HPV). Sammenligningsvaccinen var enten MENOMUNE (209 deltagere) eller MENACTRA (1.757 deltagere). Forsøgene blev udført i Nordamerika (46 %), Latinamerika (41 %) og Europa (13 %). I 2 af studierne modtog forsøgspersonerne samtidig vaccination med Tdap eller med Tdap plus HPV.
Samlet set var forsøgspersonerne i disse studier kaukasiske (50%), efterfulgt af latinamerikanere (40%), afroamerikanere (7%) og andre racemæssige/etniske grupper (3%). Blandt modtagerne af MENVEO var 61%, 17% og 22% i aldersgrupperne 11 til 18 år, 19 til 34 år og 35 til 55 år, med en gennemsnitsalder på 23,5 år (SD: 12,9 år). Blandt modtagerne af MENACTRA var 31%, 32% og 37% i aldersgrupperne 11 til 18 år, 19 til 34 år og 35 til 55 år, med en gennemsnitsalder på 29,2 år (SD: 13,4 år).

Blandt MENOMUNE-modtagerne var 100 % i aldersgruppen 11 til 18 år, og gennemsnitsalderen var 14,2 år (SD: 1,8 år).

Sikkerheden ved MENVEO i form af et enkelt hætteglas blev evalueret i 2 randomiserede kliniske forsøg (NCT03652610, NCT03433482). I disse studier fik 1.337 forsøgspersoner i alderen 10 til 44 år administreret en enkelt dosis MENVEO leveret i form af et enkelt hætteglas, hvilket bidrog til studieanalyser, og 1.332 forsøgspersoner i alderen 10 til 40 år fik administreret MENVEO leveret i form af to hætteglas. Studierne blev udført i Australien, Belgien, Canada,
Tyskland og Italien (NCT03652610), og i Brasilien, Estland, Finland, Frankrig, Mexico, Den Russiske Føderation, Sydafrika, Spanien og Tyrkiet (NCT03433482). Samlet set var forsøgspersonerne i disse studier hvide (80,8%), efterfulgt af spansktalende eller latino etnicitet (12,8%), andre racegrupper (11,4%), afroamerikanere (4,3%), asiater (3,0%), amerikanske indianere eller indfødte fra Alaska (0,3%) og indfødte hawaiianere eller andre stillehavsøboere (0,1%). Samlet set var 25,6% af personerne i alderen 10 til 17 år, og 74,4% var i alderen 18 til 44 år.

Boostervaccinationsstudie

I et multicenter, åbent forsøg (NCT02986854) udført i USA modtog 601 forsøgspersoner i alderen 15 til 51 år en enkelt boosterdosis MENVEO 4 til 6 år efter forudgående vaccination med MENVEO (n = 301; medianalder: 16 år) eller MENACTRA (n = 300; medianalder: 16 år).
På tværs af boostergrupperne af MENVEO var 81 % af forsøgspersonerne hvide og 50 % kvinder.

I de fleste forsøg blev de oplyste lokale og systemiske bivirkninger overvåget dagligt i 7 dage efter hver (en eller flere) vaccinationer og registreret på et dagbogskort. Deltagerne blev overvåget for uopfordrede bivirkninger, som omfattede bivirkninger, der krævede et lægebesøg eller besøg på skadestuen (dvs. lægehjælp), eller som førte til, at en forsøgsperson trak sig ud af undersøgelsen.
Blandt børn, unge og voksne i alderen 2 til 55 år,

Medicinsk signifikante bivirkninger og alvorlige bivirkninger (SAE'er) blev overvåget i 6 måneder efter vaccination. På tværs af studierne af spædbørn og småbørn i alderen 2 til 23 måneder blev enten alle lægeligt fremmødte eller alle medicinsk signifikante bivirkninger indsamlet i perioden mellem spædbarnsdosen(erne) og småbørnsdoserne og i løbet af 6-månedersperioden efter småbørnsdosen.

Anmodede bivirkninger i de primære vaccinationsstudier

De rapporterede hyppigheder af anmodede lokale og systemiske bivirkninger hos amerikanske spædbørn i det største multinationale sikkerhedsstudie af MENVEO (NCT00806195) er præsenteret i tabel 2. Blandt de amerikanske deltagere i gruppen, der modtog MENVEO sammen med rutinevacciner, var 51 % kvinder; 64 % var kaukasiske, 12 % var afroamerikanere, 15 % var latinamerikanere, 2 % var asiater, og 7 % var fra andre racemæssige/etniske grupper.

Hos spædbørn, der påbegyndte vaccination i 2-måneders alderen og modtog 4-dosisserien, var almindelige bivirkninger (>10%) ømhed (24% til 41%) og erytem på injektionsstedet (11% til 15%), irritabilitet (42% til 57%), søvnighed (29% til 50%), vedvarende gråd (21% til 41%), ændringer i spisevaner (17% til 23%), opkastning (5% til 11%) og diarré (8% til 16%).
Forekomsten af anmodede bivirkninger rapporteret for forsøgspersoner i alderen 2 måneder og ældre, der fik MENVEO sammen med rutinevacciner i alderen 2, 4, 6 og 12 måneder, var sammenlignelig med forekomsten blandt forsøgspersoner, der kun modtog rutinevacciner.

Machine Translated by Google

Tabel 2. Forekomst af efterspurgte bivirkninger rapporteret hos amerikanske spædbørn i alderen 2 måneder og ældre i løbet af de 7 dage efter hver vaccination med MENVEO administreret sammen med rutinemæssige spædbørns-/småbørnsvacciner eller rutinemæssige spædbørns-/småbørnsvacciner alene ved 2, 4, 6 og 12 måneders alderena

	Dosis 1		Dosis 2		Dosis 3		Dosis 4	
Ugunstig Reaktioner	MENVEO med Rutineb %	Rutine Vaccinerb %	MENVEO med Rutineb %	Rutine Vaccinerb %	MENVEO med Rutineb %	Rutine Vaccinerb %	MENVEO med Rutineb %	Rutine Vaccinerb %
Lokal Ugunstig Reaktioner	**n = 1.250-1.252**	**n = 428**	**n = 1.205-1.207**	**n = 399**	**n = 1.056-1.058**	**n = 351-352**	**n = 1.054-1.055**	**n = 334-337**
Ømhed, enhver	41	45	31	36	24	32	29	39
Ømhed, afskåret	3	5	2	2	1	3	1	1
Erytem, enhver	11	14	12	21	14	23	15	25
Erytem, >50 mm	<1	<1	0	0	0	0	0	0
Induration, enhver	8	16	9	17	8	19	8	21
Induration, >50 mm	0	<1	0	0	0	0	0	0

Machine Translated by Google

Systemisk Ugunstig Reaktioner	n = 1.246-1.251	n = 427-428	n = 1.119-1.202	n = 396-398	n = 1.050-1.057	n = 349-350	n = 1.054-1.056	n = 333-337
Irritabilitet, enhver	57	59	48	46	42	38	43	42
Irritabilitet, svær	2	2	1	3	1	1	2	1
Søvnighed, enhver	50	50	37	36	30	30	29	27
Søvnighed, alvorlig	2	1	1	1	<1	<1	1	0
Vedvarende gråd, enhver	41	38	28	24	22	17	21	18
Vedvarende gråd, ÿ3 timer	2	2	2	2	1	1	1	1
Ændring i spisevaner, enhver	23	24	18	17	17	13	19	16
Ændring i spisevaner, severeg	1	1	1	1	1	<1	1	0
Opkastning, enhver	11	9	7	6	6	4	5	4
Opkastning, alvorlig	<1	0	<1	0	<1	0	<1	0
Diarre, enhver	16	11	11	8	8	6	13	9
Svær diarré	<1	<1	<1	<1	1	<1	1	1
Rashj	3	3	3	4	3	3	4	3
Feber ÿ38,0°C	3	2	4	6	7	6	9	7
Feber 38,0-38,9°C	3	2	4	5	7	6	6	5
Feber 39,0-39,9°C	0	0	1	1	<1	0	2	2
Feber ÿ40,0°C	0	<1	0	<1	0	0	<1	0

Machine Translated by Google

NCT00806195.

n = Antal forsøgspersoner, der udfyldte dagbogskortet for et givet symptom ved den specificerede vaccination.

en As-Treated Safety Subpopulation = amerikanske børn, der fik mindst 1 dosis af studievaccinen og hvis dagbogskort blev udfyldt i henhold til protokollen og returneret til stedet.

[b] Rutinemæssige vacciner til spædbørn/småbørn omfatter DTaP-IPV-Hib og PCV7 i dosis 1, 2, 3 og PCV7-, MMRV- og hepatitis A-vacciner i dosis 4. Hepatitis B (HBV) og rotavirusvacciner blev tilladt ifølge Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP).
anbefalinger.

c Lokal reaktogenicitet af MENVEO og PCV7 blev vurderet.

[d] Ømhed, alvorlig = Græd, når injiceret lem bevægedes.

e Irritabilitet, svær = Ude af stand til at trøste.

[f] Søvnighed, alvorlig = Sover det meste af tiden, svær at vække.

g Ændring i spisevaner, alvorlig = Missede >2 måltider.

Opkastning, kraftig = Lille/intet indtag i længere tid.

Diarré, svær = ÿ6 flydende afføring, ingen fast konsistens.

Udslæt blev kun vurderet som tilstedeværende eller ikke-tilstedeværende, uden en vurdering af sværhedsgrad.

[k] Axillær temperatur.

Sikkerheden ved en anden dosis MENVEO administreret i 12-måneders alderen samtidig med MMRV blev undersøgt i et randomiseret, kontrolleret, multicenterstudie (NCT00626327).
udført i USA. Forekomsten af rapporterede bivirkninger var sammenlignelig mellem den samtidigt administrerede gruppe (MENVEO med MMRV) og gruppen, der modtog MMRV alene eller MENVEO alene. Hyppigheden og sværhedsgraden af oplyste lokale og systemiske reaktioner, der forekom inden for 7 dage efter vaccination i 12-månedersalderen, er vist i tabel 3. Hos forsøgspersoner, der modtog både MENVEO og MMRV i 12-månedersalderen, blev lokale reaktioner på begge injektionssteder evalueret separat. Kropstemperaturmålinger blev indsamlet i 28 dage efter 12-måneders besøget, hvor MMRV blev administreret til de vaccinerede. Almindelige bivirkninger (ÿ10%) blandt børn, der påbegyndte vaccination i alderen 7 måneder til 23 måneder og fik 2-dosisserien, var ømhed (10% til 16%) og erytem på injektionsstedet (12% til 15%), irritabilitet (27% til 40%), søvnighed (17% til 29%), vedvarende gråd (12% til 21%), ændringer i spisevaner (12% til 20%) og diarré (10% til 16%). En undersøgelse af feberprofilen i denne periode viste, at MENVEO administreret sammen med MMRV ikke øgede hyppigheden eller intensiteten af feber ud over det, der blev observeret for gruppen, der kun fik MMRV.

Machine Translated by Google

Tabel 3. Forekomst af efterspurgte bivirkninger rapporteret hos amerikanske småbørn i løbet af de 7 dage efter vaccination med MENVEO administreret i 7-9 måneder og 12 måneders alderen, MENVEO administreret alene i 7-9 måneder og med MMRV i 12 måneders alderen, og MMRV administreret alene i 12 måneders alderena

	MENVEO		MENVEO + MMRV		MMRV
Bivirkninger	**MENVEO 7-9 måneder %**	**MENVEO 12 måneder %**	**MENVEO 7-9 måneder %**	**MENVEO med MMRV 12 måneder %**	**MMRV 12 måneder %**
Lokale negative effekter Reaktioner – MENVEO	**n = 460-462**	**n = 381-384**	**n = 430-434**	**n = 386-387**	
Ømhed, enhver	11	10	11	16	Ikke tilgængelig
Ømhed, svær	<1	<1	<1	0	Ikke tilgængelig
Erytem, enhver	15	13	13	12	Ikke tilgængelig
Erytem, >50 mm	<1	<1	0	1	Ikke tilgængelig
Induration, enhver	8	8	7	8	Ikke tilgængelig
Induration, >50 mm	<1	<1	0	1	Ikke tilgængelig
Lokale negative effekter Reaktioner – MMRV				**n = 382-383**	**n = 518-520**
Ømhed, enhver	Ikke tilgængelig	Ikke tilgængelig	Ikke tilgængelig	16	19
Ømhed, svær	Ikke tilgængelig	Ikke tilgængelig	Ikke tilgængelig	0	<1
Erytem, enhver	Ikke tilgængelig	Ikke tilgængelig	Ikke tilgængelig	15	14
Erytem, >50 mm	Ikke tilgængelig	Ikke tilgængelig	Ikke tilgængelig	1	<1
Induration, enhver	Ikke tilgængelig	Ikke tilgængelig	Ikke tilgængelig	13	8
Induration, >50 mm	Ikke tilgængelig	Ikke tilgængelig	Ikke tilgængelig	<1	0

Systemisk negativ Reaktioner	n = 461-463	n = 385-386	n = 430-434	n = 387-389	n = 522-524
Irritabilitet, enhver	40	27	37	37	44
Irritabilitet, svær	2	2	2	1	3
Søvnighed, enhver form for	26	17	29	26	32
Søvnighed, afbrudt	2	1	1	1	2
Vedvarende gråd, enhver	21	12	20	19	20
Vedvarende gråd, ÿ3 timer	2	1	1	1	2
Ændring i spisevaner, enhver	17	12	17	20	20
Ændring i spisevaner, alvorlige	<1	1	1	2	1
Opkastning, enhver	9	6	9	6	6
form for opkastning,	<1	<1	<1	<1	<1
sværf Diarré,	16	10	15	15	20
enhver form for Diarré,	2	1	<1	1	2
sværg	3	5	6	6	8
Udslæth Feber ÿ38,0°Ci	5	5	6	9	7
Feber 38,0-38,9°C	3	3	5	7	7
Feber 39,0-39,9°C	2	2	1	1	1
Feber ÿ40,0°C	<1	1	<1	<1	0

NCT00626327.

MMRV = Mæslinger, fåresyge, røde hunde og skoldkopper; n = Antal forsøgspersoner, der udfyldte dagbogskortet for et givet symptom ved den specificerede

vaccination. a As-Treated Safety Subpopulation = Amerikanske børn, der fik mindst 1 dosis af studievaccinen og hvis dagbogskort blev udfyldt i henhold til protokollen og returneret til stedet.

[b] Ømhed, alvorlig = Græd, når injiceret lem bevægedes.

c Irritabilitet, svær = Ude af stand til at trøste.

[d] Søvnighed, alvorlig = Sover det meste af tiden, svær at vække.

e Ændring i spisevaner, alvorlig = Missede >2 måltider.

[f] Opkastning, kraftig = Lille/intet indtag i længere tid.

g Diarré, svær = ÿ6 flydende afføring, ingen fast konsistens.

Udslæt blev kun vurderet som tilstedeværende eller ikke tilstedeværende, uden en vurdering af sværhedsgrad.

Axillær temperatur.

I kliniske forsøg med børn i alderen 2 til 10 år (NCT00310817, NCT00262028, NCT00329849, NCT00616421) var de hyppigst forekommende bivirkninger (>10%) blandt alle forsøgspersoner, der fik MENVEO, smerter på injektionsstedet (31%), erytem (23%), irritabilitet (18%), induration (16%), søvnighed (14%), utilpashed (12%) og hovedpine (11%).

Machine Translated by Google

Hos forsøgspersoner i alderen 11 til 55 år var de hyppigst forekommende bivirkninger (>10%) blandt alle forsøgspersoner, der fik MENVEO, smerter på injektionsstedet (41%), hovedpine (30%), muskelsmerter (18%), utilpashed (16%) og kvalme (10%).

Forekomsten af rapporterede bivirkninger for forsøgspersoner i alderen 2 til 5 år og 6 til 10 år, som fik en enkelt dosis MENVEO eller MENACTRA i et randomiseret, kontrolleret, multicenterstudie (NCT00616421) udført i USA og Canada, er vist i tabel 4. Efter en anden dosis MENVEO administreret til børn i alderen 2 til 5 år var de mest almindelige rapporterede bivirkninger (ÿ10%) smerter på injektionsstedet (28%), erytem (22%), irritabilitet (16%), induration (13%) og søvnighed (12%). De rapporterede bivirkninger fra et separat randomiseret, kontrolleret, multicenterstudie udført i USA hos unge og voksne (NCT00450437) er angivet i henholdsvis tabel 5 og 6. I ingen af studierne blev vacciner administreret samtidig med studievaccinerne.

Tabel 4. Forekomst af ønskede bivirkninger inden for 7 dage efter en enkelt vaccination hos børn i alderen 2 til 5 år og 6 til 10 år hos deltagere i alderen 2 til 5 år

Bivirkninger	**MENVEO n = 693 %**			**MENACTRA n = 684 %**		
	Enhver	**moderat**	**alvorlig**	**Enhver**	**moderat**	**alvorlig**
Lokale bivirkninger						
Smerter på injektionsstedet	33	6	1	35	8	0,4
Erythemab	27	5	1	25	3	0,3
Indurationb	18	2	0,4	18	2	0,3
Systemiske bivirkninger						
Irritabilitet	21	6	1	22	7	1
Søvnighed	16	3	1	18	5	1
Ændring i spisevaner	9	2	1	10	2	0,3
Diarré	7	1	0,1	8	1	0
Hovedpine	5	1	0	6	1	0,3
Rasd	4	-	-	5	-	-
Artralgi	3	1	0,1	4	1	0
Opkastning	3	1	0,1	3	1	0
Feber	2	0,4	0	2	0,3	0

Machine Translated by Google

Bivirkninger	Deltagere i alderen 6 til 10 år					
	MENVEO n = 582 %			MENACTRA n = 571 %		
	Enhver	moderat	alvorlig	Enhver	moderat	alvorlig
Lokale bivirkninger						
Smerter på injektionsstedet	39	8	1	45	10	2
Erythemab	28	5	1	22	2	0,2
Indurationb	17	2	0,3	13	2	0
Systemiske bivirkninger						
Hovedpine	18	3	1	13	2	1
Malaisea	14	3	1	11	3	1
Myalgi	10	2	1	10	2	1
Kvalme	8	2	1	6	2	0,4
Artralgi	6	1	0	4	1	0,4
Chillsa	5	1	0	5	1	0,4
Rasd	5	-	-	3	-	-
Feber	2	1	0	2	0	0,4

NCT00616421. a

Moderat: Nogle begrænsninger i normale daglige aktiviteter, Alvorlig: Ikke i stand til at udføre normale daglige aktiviteter.

[b] Moderat: ÿ50-100 mm, Svære: >100 mm. c

Forskellige systemiske reaktioner blev undersøgt i forskellige aldersgrupper.

[d] Udslæt blev kun vurderet som tilstedeværende eller ikke tilstedeværende, uden en vurdering af sværhedsgrad.

[e] Febergrad: Enhver: ÿ38°C, Moderat: 39-39,9°C, Svær: ÿ40°C. Forældre rapporterede brugen af febernedsættende medicin til behandling eller forebyggelse af symptomer hos 11% og 13% af forsøgspersonerne i alderen 2 til 5 år, 9% og 10% af forsøgspersonerne i alderen 6 til 10 år for henholdsvis MENVEO og MENACTRA.

Machine Translated by Google

Tabel 5. Forekomst af ønskede bivirkninger inden for 7 dage efter vaccination hos personer i alderen 11 til 18 år

Bivirkninger	MENVEO n = 1.631 %			MENACTRA n = 539 %		
	Enhver	moderat	alvorlig	Enhver	moderat	alvorlig
Lokale bivirkninger						
Smerter på injektionsstedet	44	9	1	53	11	1
Erythemab	15	2	0,4	16	1	0
Indurationb	12	2	0,2	11	1	0
Systemiske bivirkninger						
Hovedpine	29	8	2	28	7	1
Myalgi	19	4	1	18	5	0,4
Kvalme	12	3	1	9	2	1
Malaisea	11	3	1	12	5	1
Chillsa	8	2	1	7	1	0,2
Artralgi	8	2	0,4	6	1	0
Rashc	3	-	-	3	-	-
Feber	1	0,4	0	1	0	0

NCT00450437.

a Moderat: En vis begrænsning i normale daglige aktiviteter, Alvorlig: Ikke i stand til at udføre normale daglige aktiviteter aktivitet.

b Moderat: ÿ50-100 mm, Svære: >100 mm.

c Udslæt blev kun vurderet som tilstedeværende eller ikke-tilstedeværende, uden en vurdering af sværhedsgrad.

d Febergrad: Enhver: ÿ38°C, Moderat: 39-39,9°C, Svære: ÿ40°C.

Machine Translated by Google

Tabel 6. Forekomst af ønskede bivirkninger inden for 7 dage efter vaccination hos personer i alderen 19 til 55 år

	MENVEO n = 1,018 %			MENACTRA n = 336 %		
Bivirkninger	**Enhver**	**moderat**	**alvorlig**	**Enhver**	**moderat**	**alvorlig**
Lokale bivirkninger						
Smerter på injektionsstedet	38	7	0,3	41	6	0
Erythemab	16	2	1	12	1	0
Indurationb	13	1	0,4	9	0,3	0
Systemiske bivirkninger						
Hovedpine	25	7	2	25	7	1
Myalgi	14	4	0,5	15	3	1
Malaisea	10	3	1	10	2	1
Kvalme	7	2	0,4	5	1	0,3
Artralgi	6	2	0,4	6	1	1
Chillsa	4	1	0,1	4	1	0
Rashc	2	-	-	1	-	-
Feber	1	0,3	0	1	0,3	0

NCT00450437.

a Moderat: En vis begrænsning i normale daglige aktiviteter, Alvorlig: Ikke i stand til at udføre normale daglige aktiviteter aktivitet.

b Moderat: ÿ50-100 mm, Svære: >100 mm.

c Udslæt blev kun vurderet som tilstedeværende eller ikke-tilstedeværende, uden en vurdering af sværhedsgrad.

d Febergrad: Enhver: ÿ38°C, Moderat: 39-39,9°C, Svære: ÿ40°C.

I studierne NCT03652610 og NCT03433482 var der ingen bemærkelsesværdige forskelle i hyppigheden og sværhedsgraden af de anmodede bivirkninger inden for 7 dage efter vaccination hos personer, der modtog doseringen med ét hætteglas, sammenlignet med personer, der modtog doseringen med to hætteglas.

Anmodede bivirkninger i boostervaccinationsstudiet (unge og voksne)

Et multicenter, åbent klinisk forsøg (NCT02986854) blev udført i USA med forsøgspersoner i alderen 15 til 55 år *[se Kliniske studier (14.1)].* Metoden til evaluering af anmodede bivirkninger, uopfordrede bivirkninger og alvorlige bivirkninger efter en boosterdosis af MENVEO var den samme som i de primære vaccinationsstudier. De mest almindelige anmodede lokale og systemiske bivirkninger inden for 7 dage efter vaccination var henholdsvis smerter på injektionsstedet (36%) og træthed (38%).

Machine Translated by Google

Ønskede bivirkninger efter samtidig vaccineadministration

Sikkerheden af en 4-dosisserie af MENVEO administreret samtidig med amerikansk godkendte rutinevacciner til spædbørn og småbørn blev evalueret i et pivotalt forsøg (NCT00806195). Sikkerheden af en 2-dosisserie af MENVEO påbegyndt i 7-9 måneders alderen, hvor den anden dosis administreres samtidig med den amerikansk godkendte MMRV-vaccine i 12 måneders alderen, blev evalueret i et pivotalt forsøg (NCT00626327). Forekomsten af oplyste bivirkninger, der forekom 7 dage efter vaccination, er vist i henholdsvis tabel 2 og 3. Der var ingen signifikant stigning i forekomsten af oplyste systemiske eller lokale reaktioner observeret hos modtagere af rutinevacciner til børn ved samtidig vaccination med MENVEO. *[Se Lægemiddelinteraktioner (7.1).]*

Sikkerheden ved MENVEO administreret samtidig med Tdap og HPV blev evalueret i et enkeltcenterstudie (NCT00518180) udført i Costa Rica. Der blev rapporteret om udpegede lokale og systemiske bivirkninger som nævnt ovenfor. I dette studie modtog forsøgspersoner i alderen 11 til 18 år MENVEO samtidig med Tdap og HPV (n = 540), eller MENVEO efterfulgt 1 måned senere af Tdap og derefter 1 måned senere af HPV (n = 541), eller Tdap efterfulgt 1 måned senere af MENVEO og derefter 1 måned senere af HPV (n = 539). Nogle udpegede systemiske bivirkninger blev rapporteret hyppigere i gruppen, der modtog MENVEO, Tdap og HPV samtidigt (hovedpine 40%, utilpashed 25%, muskelsmerter 27% og ledsmerter 17%) sammenlignet med gruppen, der først fik MENVEO alene (hovedpine 36%, utilpashed 20%, muskelsmerter 19% og ledsmerter 11%). Blandt de forsøgspersoner, der fik MENVEO alene (1 måned før Tdap), rapporterede 36% hovedpine, 20% utilpashed og 16% muskelsmerter. Blandt de forsøgspersoner, der fik MENVEO 1 måned efter Tdap, rapporterede 27% hovedpine, 18% utilpashed og 16% muskelsmerter.

Alvorlige bivirkninger i alle sikkerhedsstudier

SAE'er hos forsøgspersoner, der fik en serie med 4 doser MENVEO efter 2, 4, 6 og 12 måneder, blev evalueret i 3 randomiserede, multicenter kliniske studier (NCT00474526, NCT00806195, NCT01000311). I de 2 kontrollerede studier (NCT00806195, NCT01000311) var andelen af spædbørn, der blev randomiseret til at modtage 4-dosisserien af MENVEO samtidig med rutinemæssige vaccinationer, og spædbørn, der kun modtog rutinemæssige vaccinationer, og som rapporterede alvorlige bivirkninger i forskellige studieperioder, henholdsvis: a) 2,7 % og 2,2 % i løbet af spædbørnsserien, b) 2,5 % og 2,5 % mellem spædbørnsserien og småbørnsdosis, c) 0,3 % og 0,3 % i den 1 måned efter småbørnsdosis, og d) 1,6 % og 2,2 % i løbet af den 6-måneders opfølgningsperiode efter den sidste dosis. I det tredje studie (NCT00474526), som blev kontrolleret op til småbørnsdosis, var andelen af spædbørn randomiseret til doseringsregimer, der omfattede modtagelse af 4 doser MENVEO samtidig med rutinevaccinationer i alderen 2, 4, 6 og 12 måneder, og spædbørn, der kun modtog rutinevaccinationer, som rapporterede alvorlige bivirkninger i forskellige studieperioder, henholdsvis: a) 3,5 % og 3,6 % i løbet af spædbørnsserien, og b) 2,8 % og 3,3 % mellem spædbørnsserien og småbørnsdosis, og c) 0,5 % og 0,7 % i den første måned efter småbørnsdosis. I det samme studie rapporterede 1,9 % af spædbørn randomiseret til at modtage 4-dosisserien af MENVEO samtidig med rutinevaccinationer, alvorlige bivirkninger i løbet af den 6 måneder lange opfølgningsperiode efter småbørnsdosis.

Machine Translated by Google

De mest almindelige alvorlige bivirkninger rapporteret i disse 3 studier var hvæsende vejrtrækning, lungebetændelse, gastroenteritis og kramper, og de fleste forekom med højest hyppighed efter spædbørnsserien.

I et studie af ældre spædbørn (NCT00626327), der blev randomiseret til at modtage 2-dosisserien af MENVEO samtidigt med MMRV i 12-månedersalderen, var forekomsten af pludselig dødsfald (SAEs) i løbet af studiet, inklusive 6-måneders opfølgningsperioden efter den sidste dosis, 3,6 % og 3,8 % for de grupper, der fik MENVEO med henholdsvis MMRV og kun MENVEO. Spædbørn, der kun fik MMRV, og som havde en kortere periode med studiedeltagelse, da de blev indskrevet i 12-månedersalderen, havde en lavere forekomst af SAEs (1,5 %). Blandt 1.597 studiedeltagere, der var inkluderet i sikkerhedspopulationen, var de hyppigst rapporterede SAEs i alle studiearme tilsammen dehydrering (0,4 %) og gastroenteritis (0,3 %). På tværs af de indsendte studier af personer i alderen 2 til 23 måneder inden for 28 dage efter vaccination blev der rapporteret 2 dødsfald i de grupper, der fik MENVEO (et tilfælde af pludselig død og et tilfælde af sepsis), mens der ikke blev rapporteret nogen dødsfald i kontrolgruppen.
Ingen af dødsfaldene blev vurderet som relateret til vaccination. Blandt forsøgspersoner med symptomdebut inden for 42 dage efter vaccination (dag 12, 25, 29) blev 3/12.049 (0,02 %, 95 % CI: [0,01 %, 0,07 %]) modtagere af MENVEO og 0/2.877 (0 %, 95 % CI: [0 %, 0,13 %]) kontrolmodtagere diagnosticeret med Kawasakis sygdom. Ét tilfælde af akut dissemineret encephalomyelitis med symptomdebut 29 dage efter dosis 4 blev observeret hos en deltager, der fik MENVEO administreret sammen med rutinemæssige amerikanske børnevacciner i 12-månedersalderen (inklusive mæslinge-, fåresyge- og røde hunde-vaccine [MMR] og skoldkoppervaccine).

Informationen vedrørende alvorlige bivirkninger hos forsøgspersoner i alderen 2 til 10 år stammer fra 3 randomiserede, kontrollerede kliniske forsøg (NCT00262028, NCT00329849, NCT00616421). Sikkerhedsopfølgningen varierede fra 6 til 12 måneder og omfattede 2.883 forsøgspersoner, der fik administreret MENVEO. SAE'er rapporteret i sikkerhedsopfølgningsperioderne forekom hos 21/2.883 (0,7%) forsøgspersoner, der fik MENVEO, hos 7/1.255 (0,6%) MENACTRA-forsøgspersoner og 2/861 (0,2%).
MENOMUNE-patienter. Blandt de forsøgspersoner, der modtog enten 1 eller 2 doser MENVEO, var der 6 forsøgspersoner med lungebetændelse, 3 forsøgspersoner med blindtarmsbetændelse og 2 forsøgspersoner med dehydrering; alle andre hændelser blev rapporteret at forekomme hos én forsøgsperson. Blandt 1.255 forsøgspersoner, der fik en enkelt dosis MENACTRA, og 861 forsøgspersoner, der fik MENOMUNE, blev der ikke rapporteret nogen hændelser hos mere end 1 forsøgsperson. De alvorlige bivirkninger, der forekom inden for de første 30 dage efter modtagelse af hver vaccine, var som følger: MENVEO (6/2.883 [0,2 %]) — blindtarmsbetændelse, lungebetændelse, stafylokokinfektion, dehydrering, feberkramper og tonisk kramper; MENACTRA (1/1255 [0,1%]) — lyskebrok; MENOMUNE (2/861 [0,2%]) — mavesmerter, lobær lungebetændelse. I et støttende studie (NCT00310817) modtog 298 forsøgspersoner 1 eller 2 doser MENVEO, og 22 (7%) havde alvorlige bivirkninger over en 13-måneders opfølgningsperiode, herunder 13 forsøgspersoner med skoldkopper og 2 forsøgspersoner med laryngitis. Alle andre hændelser blev rapporteret at forekomme hos 1 forsøgsperson.
I løbet af de 30 dage efter vaccinationen i dette studie blev der rapporteret 1 lemskade og 1 tilfælde af skoldkopper.

Informationen vedrørende alvorlige bivirkninger hos forsøgspersoner i alderen 11 til 55 år stammer fra 5 randomiserede, kontrollerede kliniske forsøg (NCT01018732, NCT00329901, NCT00450437,

Machine Translated by Google

NCT00474487, NCT00518180). SAE'er rapporteret inden for 6 måneder efter vaccination forekom hos 40/6.185 (0,6%) forsøgspersoner, der fik MENVEO, 13/1.757 (0,7%) MENACTRA-forsøgspersoner og 5/209 (2,4%) MENOMUNE-forsøgspersoner. I løbet af de 6 måneder efter immunisering blev SAE'er rapporteret inden for 6 måneder efter vaccination rapporteret af mere end 1 forsøgsperson var som følger: MENVEO - blindtarmsbetændelse (3 forsøgspersoner), trafikulykke (3 forsøgspersoner) og selvmordsforsøg (5 forsøgspersoner); MENACTRA - intervertebral diskusprotrusion (2 forsøgspersoner); MENOMUNE - ingen. SAE'er, der forekom inden for 30 dage efter vaccination, blev rapporteret af 7 ud af 6.185 (0,1%) forsøgspersoner i gruppen, der modtog MENVEO, 4 ud af 1.757 (0,2%) forsøgspersoner i MENACTRA-gruppen og af ingen af 209 forsøgspersoner i MENOMUNE-gruppen.
De hændelser, der forekom i løbet af de første 30 dage efter immunisering med MENVEO, var: rest af vitellointestinalgang, Cushings syndrom, viral hepatitis, bækkenbetændelse, forsætlig overdosis med flere lægemidler, simple partielle anfald og selvmordstanker. De hændelser, der forekom i løbet af de første 30 dage efter immunisering med MENACTRA, var: herpes zoster, fald, fremspring af intervertebral disk og angioødem.

I de 2 kliniske studier (NCT03652610, NCT03433482), som evaluerede sikkerheden ved MENVEO i form af et enkelt hætteglas, blev der rapporteret alvorlige bivirkninger af 14 forsøgspersoner (1,0%), der fik MENVEO i form af et enkelt hætteglas, og 14 forsøgspersoner (1,1%), der fik MENVEO i form af to hætteglas, inden for den 6-måneders opfølgningsperiode efter vaccination. Der blev ikke rapporteret dødsfald.
Ingen af de alvorlige bivirkninger var relateret til studievaccinerne.

6.2 Erfaring efter markedsføring

Ud over rapporter i kliniske forsøg er følgende bivirkninger blevet identificeret under brug af MENVEO efter godkendelse. Da disse reaktioner rapporteres frivilligt fra en population af usikker størrelse, er det ikke altid muligt pålideligt at estimere deres hyppighed eller fastslå en årsagssammenhæng med vaccinen.

Blod- og lymfesystemforstyrrelser

Lokal lymfadenopati.

Øre- og labyrintlidelser

Hørehæmmet, øresmerter, svimmelhed, vestibulær forstyrrelse.

Øjenlidelser

Øjenlågsptose.

Generelle lidelser og reaktioner på administrationsstedet

Kløe på injektionsstedet; smerter; erytem; inflammation; og hævelse, herunder omfattende hævelse af den vaccinerede ekstremitet; træthed; utilpashed; pyreksi.

Immunsystemets lidelser

Overfølsomhedsreaktioner, herunder anafylaksi.

Machine Translated by Google

Infektioner og angreb

Cellulitis på vaccinationsstedet.

Skade, forgiftning og proceduremæssige komplikationer

Fald, hovedskade.

Undersøgelse

Forhøjet alaninaminotransferase, forhøjet kropstemperatur.

Muskuloskeletale og bindevævssygdomme

Artralgi, knoglesmerter.

Nervesystemets lidelser

Svimmelhed, synkope, toniske kramper, hovedpine, ansigtsparese, balanceforstyrrelser.

Respiratoriske, thorax- og mediastinale lidelser

Orofaryngeale smerter.

Hud- og subkutane vævslidelser

Hudeksfoliering.

Observationsundersøgelse af sikkerhed efter markedsføring

I et observationsbaseret sikkerhedsstudie efter markedsføring, udført i en amerikansk sundhedsorganisation, blev data fra elektroniske patientjournaler fra 48.899 personer i alderen 11 til 21 år brugt til at evaluere præspecificerede hændelser af interesse efter vaccination med MENVEO.
Ved brug af en selvkontrolleret case-serie-metode viste Bells parese en statistisk signifikant øget risiko i perioden 1 til 84 dage efter vaccination sammenlignet med kontrolperioden, med en samlet justeret relativ incidens på 2,9 (95 % CI: 1,1-7,5). Blandt de 8 rapporterede tilfælde af Bells parese forekom 6 tilfælde hos personer, der fik MENVEO samtidig med en eller flere af følgende vacciner: Tdap, HPV og influenzavaccine. Alle rapporterede tilfælde af Bells parese forsvandt.

7 LÆGEMIDLERINTERAKTIONER

7.1 Samtidig administration med andre vacciner

Bland ikke MENVEO eller nogen af dets komponenter med andre vacciner eller fortyndingsmidler i den samme sprøjte eller hætteglas.

I 2 kliniske forsøg med spædbørn, der påbegyndte vaccination i 2-månedersalderen (NCT00474526, NCT01000311), blev MENVEO givet samtidig med rutinemæssige spædbørnsvacciner i 2-, 4- og 6-månedersalderen: difteritoksoid; acellulær kighoste; tetanustoksoid; inaktiveret polio type 1, 2 og 3; hepatitis B; *Haemophilus influenzae* type b-antigener; pentavalent rotavirus; og 7-valent pneumokokkonjugatvaccine. For dosis 4 givet i 12-månedersalderen blev MENVEO givet

Machine Translated by Google

samtidig med følgende vacciner: 7-valent pneumokokkonjugat, MMRV eller mæslinge-, fåresyge- og røde hunde-vaccine og skoldkoppevaccine (MMR+V) og inaktiveret hepatitis A. I et klinisk forsøg med ældre spædbørn (7 måneder og ældre) og småbørn (NCT00626327) blev MENVEO administreret samtidigt med MMRV- eller MMR+V-vaccine(r) i 12-månedersalderen. Der blev ikke observeret immuninterferens for de samtidigt administrerede vacciner, inklusive de fleste pneumokokvaccineserotyper (efter dosis 3); der blev ikke observeret immuninterferens efter dosis 4 for nogen pneumokokvaccineserotyper.

(NCT00474526, NCT01000311). *[Se kliniske studier (14.1).]*

For børn i alderen 2 til 10 år er der ingen data tilgængelige til at evaluere sikkerheden og immunogeniciteten af andre børnevacciner, når de administreres samtidig med MENVEO.

I et klinisk forsøg med unge (NCT00518180) blev MENVEO givet samtidig med følgende: Tdap og HPV; der blev ikke observeret interferens i meningokokimmunresponset sammenlignet med MENVEO givet alene. Lavere geometriske gennemsnitlige antistofkoncentrationer (GMC'er) for antistoffer mod pertussis-antigenerne filamentøs hæmagglutinin (FHA) og pertactin blev observeret, når MENVEO blev administreret samtidig med Tdap og HPV sammenlignet med Tdap alene. *[Se kliniske studier (14.1).]*

7.2 Immunsuppressive behandlinger

Immunsuppressive behandlinger, såsom bestråling, antimetabolitmedicin, alkylerende midler, cytotoksiske lægemidler og kortikosteroider (når de anvendes i større doser end fysiologiske), kan reducere immunresponset på MENVEO. *[Se Advarsler og forholdsregler (5.3).]* MENVEOs immunogenicitet er ikke blevet evalueret hos personer, der modtager sådanne behandlinger.

8 BRUG I SPECIFIKKE POPULATIONER

8.1 Graviditet

Risikooversigt

Alle graviditeter indebærer en risiko for fødselsdefekter, abort eller andre negative udfald. I den amerikanske befolkning generelt er den estimerede baggrundsrisiko for større fødselsdefekter og spontan abort i klinisk anerkendte graviditeter henholdsvis 2 % til 4 % og 15 % til 20 %.

Der findes ingen tilstrækkelige og velkontrollerede studier af MENVEO hos gravide kvinder i USA. Der blev gennemført et register over graviditetseksponering fra 2014-2017, som omfattede 82 forsøgspersoner. Tilgængelige data tyder ikke på en øget risiko for større fødselsdefekter og abort hos kvinder, der fik MENVEO inden for 28 dage før undfangelsen eller under graviditeten *(se Data).*

Et studie af udviklingstoksicitet blev udført på hunkaniner, der fik administreret 0,5 ml (ved hver lejlighed) MENVEO før parring og under drægtighedsperioden. En enkelt dosis til mennesker er 0,5 ml. Dette studie viste ingen negative virkninger på fosterets eller den præ-fravænnede udvikling *(se Data).*

Machine Translated by Google

Data

Humane data: Et register over graviditetseksponering (2014 til 2017) omfattede 82 graviditeter med kendte udfald med eksponering inden for 28 dage før undfangelse eller under graviditet.
Abort blev rapporteret i 12,2% af graviditeter med eksponering for MENVEO inden for 28 dage før undfangelsen eller under graviditeten (10/82). Alvorlige fødselsdefekter blev rapporteret for 3,6% af levendefødte spædbørn, hvis mødre var blevet eksponeret inden for 28 dage før undfangelsen eller under graviditeten (2/55). Forekomsten af abort og større fødselsdefekter var i overensstemmelse med de estimerede baggrundsrater.

Dyredata: I et studie af udviklingstoksicitet fik hunkaniner administreret MENVEO ved intramuskulær injektion på dag 29, 15 og 1 før parring og på drægtighedsdag 7 og 20.
Den samlede dosis var 0,5 ml ved hver lejlighed (en enkelt dosis til mennesker er 0,5 ml). Der blev ikke observeret nogen bivirkninger på udviklingen før fravænning op til postnatal dag 29. Der blev ikke observeret nogen vaccinerelaterede misdannelser eller variationer hos fosteret.

8.2 Amning

Risikooversigt

Det vides ikke, om vaccinekomponenterne i MENVEO udskilles i modermælk. Der findes ingen data til vurdering af MENVEOs virkninger hos det ammede spædbarn eller på mælken.

produktion/udskillelse.

De udviklingsmæssige og sundhedsmæssige fordele ved amning bør overvejes sammen med moderens kliniske behov for MENVEO og eventuelle potentielle bivirkninger på det ammede barn fra MENVEO eller fra moderens underliggende sygdom. For forebyggende vacciner er moderens underliggende sygdom modtagelighed for sygdom, der forebygges af vaccinen.

8.4 Pædiatrisk brug

MENVEOs sikkerhed og effektivitet hos børn under 2 måneder er ikke fastslået.

Sikkerhed og effektivitet af MENVEO i enkelt hætteglas hos børn under 10 år er ikke blevet fastslået. *[Se Dosering og administration (2).]*

For børn i alderen 2 måneder til 9 år er kun præsentationen med to hætteglas godkendt til brug.
[Se Dosering og administration (2).]

8,5 Geriatrisk brug

MENVEOs sikkerhed og effektivitet hos voksne i alderen 65 år og derover er ikke fastslået.

Machine Translated by Google

11 BESKRIVELSE

MENVEO [Meningokok (Gruppe A, C, Y og W-135) Oligosaccharid Difteri CRM197] [Konjugatvaccine] er en steril flydende vaccine, der administreres ved intramuskulær injektion, og som indeholder *N. meningitidis* serogruppe A, C, Y og W-135 oligosaccharider konjugeret individuelt til *Corynebacterium diphtheriae* CRM197 protein. Polysacchariderne produceres ved bakteriel fermentering af *N. meningitidis* (serogruppe A, C, Y eller W-135). *N. meningitidis* stammer A, C, Y, og W-135 dyrkes hver især på Franz Complete-medium og behandles med formaldehyd. MenA-, MenW-135- og MenY-polysaccharider oprenses ved adskillige ekstraktions- og udfældningstrin. MenC-polysaccharid oprenses ved en kombination af kromatografi- og udfældningstrin.

Proteinbæreren (CRM197) produceres ved bakteriel fermentering og renses ved en række kromatografi- og ultrafiltreringstrin. *C. diphtheriae* dyrkes og dyrkes på CY-medium indeholdende gærekstrakter og aminosyrer.

Oligosacchariderne fremstilles til konjugering fra oprensede polysaccharider ved hydrolyse, størrelsessortering og reduktiv aminering. Efter aktivering bindes hvert oligosaccharid kovalent til CRM197- proteinet. De resulterende glykokonjugater oprenses for at give de 4 lægemiddelstoffer, som udgør den endelige vaccine. Vaccinen indeholder ingen konserveringsmidler eller adjuvanser. Hver vaccinedosis indeholder 10 mcg MenA-oligosaccharid; 5 mcg af hver af MenC-, MenY- og MenW-135-oligosaccharider; og 25,9 til 64,1 mcg CRM197- protein. Resterende formaldehyd pr. dosis estimeres til ikke at være mere end 0,30 mcg.

Hætteglassene, som vaccinekomponenterne er indeholdt i, er lavet af type I-glas, USP.

Beholderlukningerne (syntetiske gummipropper) er ikke lavet af naturgummilatex.

12 KLINISK FARMAKOLOGI

12.1 Virkningsmekanisme

Neisseria meningitidis er en gramnegativ diplokokbakterie, der forårsager livstruende invasiv sygdom såsom meningitis og sepsis. Globalt set forårsager 5 serogrupper, A, B, C, Y og W-135, næsten alle invasive meningokokinfektioner. Tilstedeværelsen af baktericide antistoffer i serum beskytter mod invasiv meningokoksygdom.[1] Vaccination med MENVEO fører til produktion af bakteriedræbende antistoffer rettet mod kapselpolysacchariderne af serogrupperne A, C, Y og W-135.

13 IKKE-KLINISK TOKSIKOLOGI

13.1 Karcinogenese, mutagenese, nedsat fertilitet

MENVEO er ikke blevet evalueret for kræftfremkaldende eller mutagent potentiale eller for nedsat fertilitet hos hanner. Vaccination af hunkaniner med MENVEO havde ingen effekt på fertiliteten. *[Se Anvendelse i specifikke populationer (8.1).]*

Machine Translated by Google

14 KLINISKE STUDIER

For alle aldersgrupper er effektiviteten blevet udledt fra måling af serogruppespecifikke antikapsulære antistoffer med bakteriedræbende aktivitet ved brug af poolet humant serum, der manglede bakteriedræbende aktivitet som kilde til eksogent komplement (hSBA).

14.1 Primære vaccinationsstudier

I mangel af en godkendt sammenligningsvaccine til brug hos spædbørn var det præspecificerede endepunkt for MENVEOs effektivitet hos amerikanske spædbørn, der modtog en serie med 4 doser i alderen 2, 4, 6 og 12 måneder, andelen af forsøgspersoner, der opnåede en hSBA ÿ1:8, hvor den nedre grænse for det 2-sidede 95% CI for punktestimatet var ÿ80% af vaccinerede for serogruppe A og ÿ85% af vaccinerede for serogrupperne C, W-135 og Y 1 måned efter den sidste dosis.

Effektiviteten af MENVEO hos forsøgspersoner i alderen 2 til 55 år blev vurderet ved at sammenligne hSBA-responserne på immunisering med MENVEO med dem efter immunisering med den godkendte meningokok-quadrivalente konjugatvaccine MENACTRA.

Det primære effektivitetsendepunkt var hSBA-serorespons på hver serogruppe 28 dage efter vaccination. Serorespons blev defineret som: a) hSBA ÿ1:8 efter vaccination for forsøgspersoner med en hSBA <1:4 ved baseline; eller b) mindst 4 gange højere titere end baseline for forsøgspersoner med en hSBA ÿ1:4 før vaccination. Sekundære endepunkter omfattede andelen af forsøgspersoner med hSBA ÿ1:8 efter vaccination og den geometriske gennemsnitstiter (GMT) for hSBA for hver serogruppe. I en separat gruppe af børn i alderen 2 til 5 år, der blev randomiseret til at modtage 2 doser MENVEO administreret med 2 måneders mellemrum, blev seroresponsraten, andelen med hSBA ÿ1:8 efter vaccination og GMT bestemt for hver serogruppe.

Immunogenicitet hos spædbørn/småbørn i alderen 2 måneder til 12 måneder

Effektiviteten af MENVEO hos spædbørn blev vurderet i et randomiseret, kontrolleret, multicenterstudie (NCT01000311). Blandt de forsøgspersoner, der modtog MENVEO, og som blev inkluderet i per-protokol-analysen, var gennemsnitsalderen ved inklusion 65 dage, 51 % var mænd, 67 % var kaukasiske, 6 % var afroamerikanere, 15 % var latinamerikanere, 2 % var asiater, og 9 % blev angivet som andre racemæssige/etniske grupper. De prædefinerede kriterier for immunogenicitet blev opfyldt for alle 4 serogrupper A, C, W-135 og Y 1 måned efter afslutningen af en 4-dosisserie i alderen 2, 4, 6 og 12 måneder (Tabel 7).

Procentdelen af forsøgspersoner med hSBA ÿ1:8 efter 7 måneder var 94 % til 98 % for serogrupperne C, W-135 og Y og 76 % for serogruppe A.

Machine Translated by Google

Tabel 7. Bakteriedræbende antistofresponser efter administration af MENVEO sammen med rutinemæssige spædbørns-/småbørnsvacciner i alderen 2, 4, 6 og 12 måneder efter 3. dosis

Serogruppe			Efter 4. dosis
EN		**n** = **202**	**n** = **168**
	% ÿ1:8 95% KI	76 (69, 81)	89 (83a , 93)
	GMT 95% KI	21 (17, 26)	54 (44, 67)
C		**n** = **199**	**n** = **156**
	% ÿ1:8 95% KI	94 (90, 97)	95 (90a , 98)
	GMT 95% KI	74 (62, 87)	135 (107, 171)
W-135		**n** = **194**	**n** = **153**
	% ÿ1:8 95% KI	98 (95, 99)	97 (93a , 99)
	GMT 95% KI	79 (67, 92)	215 (167, 227) **n**
Y		**n** = **188**	= **153**
	% ÿ1:8 95% KI	94 (89, 97)	96 (92a , 99)
	GMT 95% KI	51 (43, 61)	185 (148, 233)

NCT01000311.

% ÿ1:8 = Andele af forsøgspersoner med hSBA ÿ1:8 mod en given serogruppe; CI = Konfidensinterval; GMT = Geometrisk gennemsnitlig antistoftiter; n = Antal spædbørn, der var berettigede til inklusion i Per-Protocol Immunogenicitetspopulationen, for hvilke serologiske resultater var tilgængelige for evalueringerne efter dosis 3 og efter dosis 4.

Serumbakteriedræbende analyse med eksogen human komplementkilde (hSBA). a .

Præspecificerede kriterier for tilstrækkelig immunrespons blev opfyldt (nedre grænse for 95% CI >80% for serogruppe A og >85% for serogrupperne C, W og Y).

Effektiviteten af 2 doser MENVEO givet i alderen 7-9 måneder og 12 måneder blev vurderet i et randomiseret, multicenter, kontrolleret klinisk forsøg (NCT00626327) udført i USA. Dette studie undersøgte også samtidig administration af MENVEO og MMRV. Per-protokol-populationen til vurdering af responset på 2 doser MENVEO bestod af 386 forsøgspersoner. Blandt de forsøgspersoner, der gennemførte per-protokol-analysen, var deres gennemsnitsalder ved inklusion 8,5 måneder (SD: 0,8 måneder), 50 % var mænd; 61 % var kaukasiske, 15 % var latinamerikanere, 10 % var afroamerikanere, 4 % var asiater, og 10 % blev angivet som andre racemæssige/ etniske grupper.

Machine Translated by Google

Blandt per-protokol-populationen, efter MENVEO administreret ved 7-9 og 12 måneder, var andelen af forsøgspersoner med hSBA ÿ1:8 for serogrupperne A, C, W-135 og Y henholdsvis: 88 % (84-91), 100 % (98-100), 98 % (96-100), 96 % (93-99).

Immunogenicitet hos børn i alderen 2 år til 10 år

Effektiviteten hos forsøgspersoner i alderen 2 til 10 år blev evalueret i et randomiseret, multicenter, aktivt kontrolleret klinisk studie (NCT00616421), der sammenlignede hSBA-responser efter 1 dosis MENVEO eller MENACTRA. Studiet blev udført i USA og Canada og var stratificeret efter alder (2 til 5 år og 6 til 10 år). Den per-protokol-population, der blev evalueret efter en enkelt vaccinedosis, bestod af 1.170 forsøgspersoner, der modtog MENVEO, og 1.161, der modtog MENACTRA (Tabel 8), og inkluderede serologiske resultater for 89 % til 95 % af forsøgspersonerne, afhængigt af serogruppe og aldersgruppe. Demografien for de 616 og 619 forsøgspersoner i alderen 2 til 5 år for MENVEO og MENACTRA var som følger: gennemsnitsalder 3,6 år (SD: 1,1) vs. 3,6 år (SD: 1,1), 51 % vs. 52 % mænd, 62 % vs. 62 % kaukasiske, 14 % vs. 13 % latinamerikanere, 12 % vs. 13 % afroamerikanere, 6 % vs. 4 % asiatiske og 7 % vs. 8 % andre racemæssige/etniske grupper. Demografien for 554 og 542 forsøgspersoner i alderen 6 til 10 år ifølge protokol for MENVEO og MENACTRA var som følger: gennemsnitsalder 7,9 år (SD: 1,4) vs. 8,1 år (SD: 1,4), 52 % vs. 56 % mænd, 66 % vs. 66 % kaukasiske, 14 % vs. 14 % afroamerikanere, 7 % vs.

Henholdsvis 7 % latinamerikanere, 5 % vs. 6 % asiatiske og 8 % vs. 8 % andre racemæssige/etniske grupper. I en separat gruppe af børn i alderen 2 til 5 år, der blev randomiseret til at modtage 2 doser MENVEO administreret med 2 måneders mellemrum, bestod den per-protokol-population, der blev evalueret efter 2 doser MENVEO, af 297 forsøgspersoner og inkluderede serologiske resultater for 96 % til 99 % af forsøgspersonerne, afhængigt af på serogruppe.

Hos studiedeltagere i alderen 2 til 5 år og 6 til 10 år blev der påvist non-inferioritet af MENVEO i forhold til MENACTRA for andelen af forsøgspersoner med serorespons for serogrupperne C, W-135 og Y, men ikke for serogruppe A (tabel 8).

Machine Translated by Google

Tabel 8. Sammenligning af bakteriedræbende antistofresponser på MENVEO og MENACTRA 28 dage efter vaccination af personer i alderen 2 til 5 år og 6 til 10 år

	2-5 år			6-10 år		
Endepunkt ved Serogruppe	**MENVEO (95% KI)**	**MENACTRA (95% KI)**	**Procent Forskel (MENVEO – MENACTRA) eller GMT-forhold (MENVEO/ MENACTRA) (95% KI)**	**MENVEO (95% KI)**	**MENACTRA (95% KI)**	**Procent Forskel (MENVEO – MENACTRA) eller GMT-forhold (MENVEO/ MENACTRA) (95% KI)**
EN	n = 606	n = 611		n = 551	n = 541	
% Seroresponseb	72 (68, 75)	77 (73, 80)	-5 (-10, -0)c	77 (73, 80)	83 (79, 86)	-6 (-11, -1)c
% ÿ1:8	72 (68, 75)	78 (74, 81)	-6 (-11, -1)	77 (74, 81)	83 (80, 86)	-6 (-11, -1)
GMT	26 (22, 30)	25 (21, 29)	1,04 (0,86, 1,27)	35 (29, 42)	35 (29, 41)	1.01 (0,83, 1,24)
C	n = 607	n = 615		n = 554	n = 539	
% Seroresponseb	60 (56, 64)	56 (52, 60)	4 (-2, 9)d	63 (59, 67)	57 (53, 62)	6 (0, 11)d
% ÿ1:8	68 (64, 72)	64 (60, 68)	4 (-1, 10)	77 (73, 80)	74 (70, 77)	3 (-2, 8)
GMT	18 (15, 20)	13 (11, 15)	1,33 (1,11, 1,6)	36 (29, 45)	27 (21, 33)	1,36 (1,06, 1,73)
W-135	n = 594	n = 605		n = 542	n = 533	
% Seroresponseb	72 (68, 75)	58 (54, 62)	14 (9, 19)d	57 (53, 61)	44 (40, 49)	13 (7, 18)d
% ÿ1:8	90 (87, 92)	75 (71, 78)	15 (11, 19)	91 (88, 93)	84 (81, 87)	7 (3, 11)
GMT	43 (38, 50)	21 (19, 25)	2,02 (1,71, 2,39)	61 (52, 72)	35 (30, 42)	1,72 (1,44, 2,06)
Y	n = 593	n = 600		n = 545	n = 539	
% Seroresponseb	66 (62, 70)	45 (41, 49)	21 (16, 27)d	58 (54, 62)	39 (35, 44)	19 (13, 24)d
% ÿ1:8	76 (72, 79)	57 (53, 61)	19 (14, 24)	79 (76, 83)	63 (59, 67)	16 (11, 21)
GMT	24 (20, 28)	10 (8,68, 12)	2,36 (1,95, 2,85)	34 (28, 41)	14 (12, 17)	2,41 (1,95, 2,97)

Machine Translated by Google

NCT00616421.

CI = Konfidensinterval; GMT = Geometrisk gennemsnitlig antistoftiter.

[a] Serumbakteriedræbende analyse med eksogen human komplementkilde (hSBA).

[b] Serorespons blev defineret som: Forsøgspersoner med en hSBA <1:4 før vaccination, en postvaccinationstiter på >1:8 og blandt forsøgspersoner med en hSBA ÿ1:4 før vaccination, en postvaccinationstiter mindst 4 gange højere end baseline.

c Non-inferioritetskriteriet ikke opfyldt (den nedre grænse for det 2-sidede 95% CI ÿ-10% for vaccine gruppeforskelle).

[d] Non-inferioritetskriteriet opfyldt (den nedre grænse for det 2-sidede 95% CI >-10% for forskelle i vaccinegrupper [MENVEO minus MENACTRA]).

Blandt de 297 forsøgspersoner i alderen 2 til 5 år, der blev observeret 1 måned efter den anden dosis MENVEO, var andelen af forsøgspersoner med serorespons (95 % CI): 91 % (87-94), 98 % (95-99), 89 % (85-92) og 95 % (91-97) for henholdsvis serogrupperne A, C, W-135 og Y.
Andelen af forsøgspersoner med hSBA ÿ1:8 (95 % CI) var henholdsvis 91 % (88-94), 99 % (97-100), 99 % (98-100) og 98 % (95-99) for serogrupperne A, C, W-135 og Y. hSBA GMT'erne (95 % CI) for denne gruppe var henholdsvis 64 (51-81), 144 (118-177), 132 (111-157) og 102 (82-126) for serogrupperne A, C, W-135 og Y.

Immunogenicitet hos unge i alderen 11 år til 18 år

Effektiviteten hos forsøgspersoner i alderen 11 til 55 år blev evalueret i et randomiseret, multicenter, aktivt kontrolleret klinisk studie (NCT00450437), der sammenlignede hSBA-responserne efter 1 dosis MENVEO eller MENACTRA. Studiet blev udført i USA og stratificeret efter alder (11 til 18 år og 19 til 55 år). Dette studie omfattede 3.539 deltagere, som blev randomiseret til at modtage en dosis MENVEO (n = 2.663) eller MENACTRA (n = 876). Blandt de forsøgspersoner, der gennemførte evalueringen per-protokol for immunogenicitet (n = 3.393, MENVEO = 2.549, MENACTRA = 844), var demografien for forsøgspersoner, der modtog henholdsvis MENVEO og MENACTRA, som følger: gennemsnitsalder 23,9 (SD: 13,6) vs. 23,7 (SD: 13,7), 42 % vs. 42 % mænd, 79 % vs. 78 % kaukasiske, 8 % vs. 9 % afroamerikanere, 7 % vs. 7 % latinamerikanere, 3 % vs. 3 % asiatiske, 2 % vs. 3 % andre racemæssige/etniske grupper. Immunogeniciteten for hver serogruppe blev vurderet i en delmængde af studiedeltagerne (tabel 9 og 10).

Hos studiedeltagere i alderen 11 til 18 år var MENVEO ikke-inferiør i forhold til MENACTRA blev påvist for alle 4 serogrupper for andelen af forsøgspersoner med serorespons (tabel 9).

Machine Translated by Google

Tabel 9. Sammenligning af bakteriedræbende antistofresponsera på MENVEO og MENACTRA 28 dage efter vaccination af personer i alderen 11 til 18 år

Endepunkt ved Serogruppe	Bakteriedræbende antistofresponsa		Sammenligning af MENVEO og MENACTRA	
	MENVEO (95% KI)	MENACTRA (95% KI)	MENVEO/ MENACTRA (95% KI)	MENVEO minus MENACTRA (95% KI)
EN	**n = 1.075**	**n = 359**		
% Seroresponsb	75 (72, 77)	66 (61, 71)		8 (3, 14)c
% >1:8	75 (73, 78)	67 (62, 72)	-	8 (3, 14)
GMT	29 (24, 35)	18 (14, 23)	1,63 (1,31, 2,02)	-
C	**n = 1.396**	**n = 460**		
% Seroresponsb	76 (73, 78)	73 (69, 77)		2 (-2, 7)c
% >1:8	85 (83, 87)	85 (81, 88)	-	0 (-4, 4)
GMT	50 (39, 65)	41 (30, 55)	1.22 (0,97, 1,55)	-
W-135	**n = 1.024**	**n = 288**		
% Seroresponsb	75 (72, 77)	63 (57, 68)		12 (6, 18)c
% >1:8	96 (95, 97)	88 (84, 92)	-	8 (4, 12)
GMT	87 (74, 102)	44 (35, 54)	2,00 (1,66, 2,42)	-
Y	**n = 1.036**	**n = 294**		
% Seroresponsb	68 (65, 71)	41 (35, 47)		27 (20, 33)c
% >1:8	88 (85, 90)	69 (63, 74)	-	19 (14, 25)
GMT	51 (42, 61)	18 (14, 23)	2,82 (2,26, 3,52)	-

NCT00450437.

CI = Konfidensinterval; GMT = Geometrisk gennemsnitlig antistoftiter.

[en] Serumbakteriedræbende analyse med eksogen human komplementkilde (hSBA).

Machine Translated by Google

[b] Serorespons blev defineret som: a) hSBA ÿ1:8 efter vaccination for forsøgspersoner med en hSBA <1:4 før vaccination; eller b) mindst 4 gange højere end baseline-titere for forsøgspersoner med en hSBA ÿ1:4 før vaccination. c

Non-inferioritetskriterium for det primære endepunkt opfyldt (den nedre grænse for det 2-sidede 95% CI >-10% for forskelle i vaccinegrupper [MENVEO minus MENACTRA]).

Immunogenicitet hos voksne i alderen 19 år til 55 år

Studiet med forsøgspersoner i alderen 11 til 55 år var et randomiseret, multicenter, aktivt kontrolleret klinisk forsøg (NCT00450437) udført i USA og stratificeret efter alder (11 til 18 år og 19 til 55 år) som beskrevet ovenfor.

Hos studiedeltagere i alderen 19 til 55 år var MENVEO ikke-inferiør i forhold til MENACTRA blev påvist for alle 4 serogrupper for andelen af forsøgspersoner med serorespons (tabel 10).

Tabel 10. Sammenligning af bakteriedræbende antistofresponser på MENVEO og MENACTRA 28 dage efter vaccination af personer i alderen 19 til 55 år

Endepunkt ved Serogruppe	Bakteriedræbende antistofresponsa		Sammenligning af MENVEO og MENACTRA	
	MENVEO (95% KI)	MENACTRA (95% KI)	MENVEO/ MENACTRA (95% KI)	MENVEO minus MENACTRA (95% KI)
EN	**n = 963**	**n = 321**		
% Seroresponseb	67 (64, 70)	68 (63, 73)		-1 (-7, 5)c
% >1:8	69 (66, 72)	71 (65, 76)	-	-2 (-7, 4)
GMT	31 (27, 36)	30 (24, 37)	1,06 (0,82, 1,37)	-
C	**n = 902**	**n = 300**		
% Seroresponseb	68 (64, 71)	60 (54, 65)		8 (2, 14)c
% >1:8	80 (77, 83)	74 (69, 79)	-	6 (1, 12)
GMT	50 (43, 59)	34 (26, 43)	1,50 (1,14, 1,97)	-

Machine Translated by Google

W-135	n = 484	n = 292		
% Seroresponseb	50 (46, 55)	41 (35, 47)		9 (2, 17)c
% >1:8	94 (91, 96)	90 (86, 93)	-	4 (0, 9)
GMT	111 (93, 132)	69 (55, 85)	1,61 (1,24, 2,1)	-
Y	**n = 503**	**n = 306**		
% Seroresponseb	56 (51, 60)	40 (34, 46)		16 (9, 23)c
% >1:8	79 (76, 83)	70 (65, 75)	-	9 (3, 15)
GMT	44 (37, 52)	21 (17, 26)	2.10 (1,60, 2,75)	-

NCT00450437.

CI = Konfidensinterval; GMT = Geometrisk gennemsnitlig antistoftiter.

[en] Serumbakteriedræbende analyse med eksogen human komplementkilde (hSBA).

[b] Serorespons blev defineret som: a) hSBA >1:8 efter vaccination for forsøgspersoner med en hSBA <1:4 før vaccination; eller b) mindst 4 gange højere end baseline-titere for forsøgspersoner med en hSBA ÿ1:4 før vaccination. c

Non-inferioritetskriterium for det primære endepunkt blev opfyldt (den nedre grænse for det 2-sidede 95% CI >-10% for forskelle i vaccinegrupper [MENVEO minus MENACTRA]).

Immunogenicitet af MENVEO-engangshætteglas hos personer i alderen 10 år og opefter 40 år

Immunogeniciteten af MENVEO-præsentationen med én hætteglas blev evalueret i et observatørblindt, randomiseret, multicenter, kontrolleret klinisk forsøg med personer i alderen 10 til 40 år (NCT03433482). Undersøgelsen sammenlignede immunresponset af MENVEO-præsentationen med én hætteglas med MENVEO-præsentationen med to hætteglas.

Den primære analyse viste non-inferioritet af MenA serogruppe hSBA GMT'er 28 dage efter vaccination for MENVEO-gruppen med et hætteglas sammenlignet med MENVEO-gruppen med to hætteglas (den nedre grænse for det tosidede 95% CI for forholdet mellem hSBA GMT'er mod serogruppe A mellem MENVEO-gruppen med et hætteglas og gruppen med to MENVEO-præsentation var større end 0,5). Sekundære analyser viste sammenlignelige immunresponser mod *N. meningitidis* serogrupperne C, W-135 og Y målt ved hSBA GMT'er.

Yderligere sekundære analyser viste sammenlignelige procentdele af forsøgspersoner med hSBA-titere ÿ8 og procentdele af forsøgspersoner med en ÿ4-dobbelt stigning i titere sammenlignet med baseline for serogrupperne A, C, W-135 og Y.

Machine Translated by Google

14.2 Boostervaccinationsstudie

Immunogenicitet hos unge og voksne i alderen 15 år til 55 år

For en beskrivelse af studiedesign og antal deltagere, se afsnit 6.1 Boostervaccinationsstudie. De co-primære immunogenicitetsendepunkter var hSBA-serorespons på hver serogruppe 29 dage a) efter en boostervaccination med MENVEO givet til forsøgspersoner, der tidligere havde modtaget en dosis MENVEO, og b) efter en boostervaccination med MENVEO givet til forsøgspersoner, der tidligere havde modtaget en dosis MENACTRA. Serorespons blev defineret som: a) hSBA ÿ1:16 efter vaccination for forsøgspersoner med en hSBA <1:4 ved baseline eller b) mindst 4 gange højere titere end baseline for forsøgspersoner med en hSBA ÿ1:4 før vaccination. Sekundære endepunkter omfattede andelen af forsøgspersoner med hSBA ÿ1:8 efter vaccination, hSBA GMT'er for hver serogruppe og antistoftitre mod hver serogruppe 4 til 6 år efter en tidligere dosis (målt ved procentdelen af forsøgspersoner med hSBA-titre ÿ1:8 og hSBA GMT'er før boostervaccination).

Seroresponsraterne på dag 29 efter en boostervaccination med MENVEO var 97 % for serogruppe A, 95 % for serogruppe C, 96 % for serogruppe W-135 og 97 % for serogruppe Y hos forsøgspersoner, der tidligere havde modtaget en dosis MENVEO (n = 290). På dag 6, efter en boostervaccination, var seroresponsraterne henholdsvis 39 %, 51 %, 50 % og 49 % for serogrupperne A, C, W-135 og Y hos forsøgspersoner, der tidligere havde modtaget en dosis MENVEO.

hSBA GMT'erne var 13, 92, 112 og 63 for serogrupperne A, C, W-135 og Y på dag 6, og henholdsvis 210, 1160, 1395 og 1067 for de 4 serogrupper på dag 29 efter en boosterdosis af MENVEO.

Samlet set blev der observeret lignende seroresponsrater og GMT'er for de forsøgspersoner, der modtog en boostervaccination med MENVEO efter en tidligere dosis MENACTRA (n = 282).

Før boostervaccination var procentdelen af forsøgspersoner med hSBA-titre >1:8 for serogrupperne A, C, W-135 og Y 12 %, 62 %, 76 % og 54 % for dem, der havde modtaget en tidligere dosis MENVEO 4 til 6 år tidligere, og 15 %, 54 %, 77 % og 47 % for dem, der havde modtaget en tidligere dosis MENACTRA 4 til 6 år tidligere. hSBA GMT'erne for serogrupperne A, C, W-135 og Y før boostervaccination var 3, 16, 23 og 9 efter en tidligere vaccination med MENVEO og 3, 11, 23 og 8 efter en tidligere vaccination med MENACTRA.

14.3 Immunogenicitet af samtidigt administrerede vacciner

Hos amerikanske spædbørn (NCT00474526, NCT01000311), der fik MENVEO samtidig med DTaP-IPV-Hib og PCV7 i 2-, 4- og 6-månedersalderen og hepatitis B-vaccine (HBV) administreret i henhold til ACIP-anbefalinger, var der ingen tegn på reduceret antistofrespons på pertussisantigener (GMC mod pertussis-toksin, filamentøs hæmagglutinin, fimbriae og pertactin), difteritoksoid (antistofniveauer ÿ0,1 IE/ml), tetanustoksoid (antistofniveauer ÿ0,1 IE/ml), poliovirus type 1, 2 og 3 (neutraliserende antistofniveauer ÿ1:8 mod hver virus), *Haemophilus influenzae* type b (anti-PRP-antistof ÿ0,15 mcg/ml), hepatitis B (anti-hepatitis B-overfladeantigen ÿ10 mIU/ml) eller de fleste serotyper af PCV7. (antistofniveauer ÿ0,35 mcg/ml)

i forhold til responset hos spædbørn administreret DTaP-IPV-Hib, PCV7 og HBV. Immunresponset på DTaP-IPV-Hib, PCV7 og HBV blev evalueret 1 måned efter dosis 3. Der blev ikke observeret interferens for kighoste baseret på GMC-forhold eller for de andre samtidigt administrerede vacciner, med undtagelse af pneumokok serotype 6B og 23F, for hvilke der blev foreslået interferens efter dosis 3. Der blev ikke observeret interferens efter dosis 4 for disse serotyper.

Der var ingen tegn på interferens i immunresponset på MFR- og skoldkoppevacciner (blandt initialt seronegative børn) med hensyn til procentdelen af børn med antistoffer mod mæslinger ÿ255 mIU/ ml, anti-fåresyge ÿ10 ELISA-antistofenheder, anti-røde hunde ÿ10 IE/ml og anti-skoldkopper ÿ5 gp ELISA-enheder/ml, administreret i 12-måneders alderen (NCT00626327).
samtidig med MENVEO i forhold til disse vacciner administreret alene. Immunresponserne på MFR- og skoldkoppevacciner blev evalueret 6 uger efter vaccination.

For børn i alderen 2 til 10 år er der ingen data tilgængelige til evaluering af sikkerheden og immunogeniciteten af andre børnevacciner, når de administreres samtidig med MENVEO.

For personer i alderen 11 til 18 år blev effekten af samtidig administration af MENVEO med Tdap og HPV evalueret i et studie (NCT00518180) udført i Costa Rica (se også afsnit 6.1 for sikkerhedsresultater fra dette studie). Forsøgspersonerne blev randomiseret til at modtage et af følgende behandlingsregimer ved studiets start: MENVEO plus Tdap plus HPV (n = 540); MENVEO alene (n = 541); Tdap alene (n = 539). Forsøgspersonerne var raske unge i alderen 11 til 18 år (gennemsnitsalderen mellem grupperne var 13,8 til 13,9 år). For antigener af MENVEO var andelen (95 % CI) af forsøgspersoner, der opnåede en hSBA-serorespons blandt dem, der fik MENVEO plus Tdap plus HPV vs. MENVEO alene, henholdsvis: serogruppe A 80 % (76, 84) vs. 82 % (78, 85); serogruppe C 83 % (80, 87) vs. 84 % (80, 87); serogruppe W-135 77 % (73, 80) vs. 81 % (77, 84); serogruppe Y 83 % (79, 86) vs. 82 % (79, 86). Blandt forsøgspersoner, der fik Tdap plus MENVEO plus HPV, sammenlignet med Tdap alene, var andelen (95 % CI) af forsøgspersoner, der opnåede et niveau af anti-tetanus eller anti-difteritoksoider på ÿ1,0 IE/ml i de 2 grupper,
var henholdsvis 100 % (99, 100) vs. 98 % (96, 99) og 100 % (99, 100) vs. 100 % (99, 100). For pertussisantigener var responserne for anti-pertussis-toksin GMC'er (95 % CI) blandt forsøgspersoner, der fik Tdap plus MENVEO plus HPV, sammenlignet med Tdap alene, henholdsvis 51 (47, 55) vs. 63 (58, 69) ELISA-enheder (EU)/ml for anti-filamentøs hæmagglutinin, 342 (310, 376) vs. 511 (464, 563) EU/ml, og for anti-pertactin 819 (727, 923) vs. 1.197 (1.061, 1.350) EU/ml. Da der ikke er etablerede serologiske korrelater for beskyttelse mod kighoste, er de kliniske implikationer af de lavere kighoste-antigenresponser ukendte.

15 REFERENCER

1. Goldschneider I, Gotschlich EC, Artenstein MS. Menneskelig immunitet over for meningokokker. I. Humorale antistoffers rolle. *J Exp Med.* (1969);129:1307-1326.

Machine Translated by Google

16 LEVERING/OPBEVARING OG HÅNDTERING

16.1 MENVEO-præsentation med to hætteglas

MENVEO-præsentationen med to hætteglas leveres i kartoner, der indeholder:

- 5 hætteglas indeholdende MenCYW-135 flydende konjugatkomponent (hætteglas 1; grå hætte)
- 5 hætteglas indeholdende MenA frysetørret konjugatkomponent (hætteglas 2; orange låg)

Et hætteglas med MenCYW-135 flydende konjugatkomponent (hætteglas 1) og et hætteglas med MenA frysetørret konjugatkomponent (hætteglas 2) skal kombineres før brug for at danne en enkelt dosis (0,5 ml) MENVEO (pakket uden sprøjter eller nåle). Hver æske indeholder 5 doser MENVEO.

Beholderlukningerne (syntetiske gummipropper) er ikke lavet af naturgummilatex.

Tabel 11. MENVEO: Præsentation med to hætteglas

Præsentation	**Karton NDC-nummer**	**HerreCYW-135 Flydende konjugat Komponent (Hætteglas 1; grå hætte) NDC-nummer**	**MenA frysetørret Konjugat Komponent (Hætteglas 2; orange låg) NDC-nummer**
Karton med 10 hætteglas (5 doser)	NDC-nummer 58160-955-09	5 hætteglas NDC-nummer 58160-959-01	5 hætteglas NDC-nummer 58160-958-01

Opbevaring før rekonstitution

Må ikke fryses. Frosne/tidligere frosne produkter skal kasseres.

Opbevares køligt, væk fra fryserummet, ved 2°C til 8°C.

Beskyt mod lys. Vaccinen skal opbevares ved 2°C til 8°C under transport.

Må ikke anvendes efter udløbsdatoen.

16.2 MENVEO-præsentation med ét hætteglas

MENVEO-hætteglasset leveres i kartoner, der indeholder:

- 10 hætteglas indeholdende MENVEO (lyserød låg)

Hver karton indeholder 10 enkeltdosis hætteglas med MENVEO. Hver dosis er 0,5 ml.

Beholderlukningerne (syntetiske gummipropper) er ikke lavet af naturgummilatex.

Machine Translated by Google

Tabel 12. MENVEO: Præsentation med ét hætteglas

Præsentation	Karton NDC-nummer	MENVEO (lyserød kasket) NDC-nummer
Karton med 10 hætteglas (10 doser)	NDC-nummer 58160-827-30	10 hætteglas NDC-nummer 58160-827-03

Må ikke fryses. Frosne/tidligere frosne produkter skal kasseres.

Opbevares køligt, væk fra fryserummet, ved 2°C til 8°C.

Beskyt mod lys. Vaccinen skal opbevares ved 2°C til 8°C under transport.

Må ikke anvendes efter udløbsdatoen.

17 INFORMATION OM PATIENTRÅDGIVNING

Giv modtageren, forælderen eller værgen vaccineinformationserklæringerne, som ifølge National Childhood Vaccine Injury Act fra 1986 skal gives før immunisering. Disse materialer er tilgængelige gratis på Centers for Disease Control and Prevention (CDC) hjemmeside (www.cdc.gov/vaccines).

Giv følgende oplysninger til vaccinemodtageren, forælder eller værge:

- Potentielle fordele og risici ved immunisering med MENVEO.
- Vigtigheden af at gennemføre immuniseringsserien.
- Potentiale for bivirkninger, der har været tidsmæssigt forbundet med administration af MENVEO eller andre vacciner, der indeholder lignende komponenter.
- Indberette eventuelle bivirkninger til deres sundhedsudbyder.

MENVEO er et varemærke, der ejes af eller er licenseret til GSK-koncernen.

De andre anførte mærker er varemærker, der ejes af eller er licenseret til deres respektive ejere, og de ejes ikke af eller er licenseret til GSK-koncernen. Producenterne af disse mærker er ikke tilknyttet og støtter ikke GSK-koncernen eller dens produkter.

GSK

Fremstillet af:

Machine Translated by Google

GSK Vaccines, Srl
Bellaria-Rosia 53018, Sovicille (SI), Italien US
Licens No. 1617

Distribueret af:
GlaxoSmithKline
Durham, NC 27701

©202x GSK-koncernen eller dennes licensgiver.
MNV:xxPI